

W 1796-01

**PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS IN THE FORM OF SLOW RELEASE TABLETS
BASED ON HIGH MOLECULAR WEIGHT POLYSACCHARIDE GRANULES****Patent number:** WO9622767**Publication date:** 1996-08-01**Inventor:** COLLAUERI JEAN-PIERRE (FR); CONRATH GUILLAUME (FR); DERIAN PAUL-JOEL (FR); GOUSSET GABRIEL (FR); MAUGER FREDERIC (FR)**Applicant:** RHONE POULENC CHIMIE (FR); COLLAUERI JEAN PIERRE (FR); CONRATH GUILLAUME (FR); DERIAN PAUL JOEL (FR); GOUSSET GABRIEL (FR); MAUGER FREDERIC (FR)**Classification:**- **international:** A61K9/20- **european:** A61K9/20H6F**Application number:** WO1996FR00133 19960126**Priority number(s):** FR19950000946 19950127**Also published as:**

EP0805676 (A1)

FR2729857 (A1)

EP0805676 (B1)

CA2210321 (C)

Cited documents:

EP0360562

FR2600267

WO9415643

WO9301803

EP0206368

[more >>](#)[Report a data error here](#)**Abstract of WO9622767**

A slow release pharmaceutical composition in the form of tablets prepared by direct compression, comprising at least one active principle and one matrix producing the slow release effect in the composition, the matrix consisting at least in part of pregranulated polysaccharides of high molecular weight, of synthetic or natural origin.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平10-512873

(43)公表日 平成10年(1998)12月8日

(51)Int.Cl.⁶

A 6 1 K 9/22
47/36

識別記号

F I

A 6 1 K 9/22
47/36

F
C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁)

(21)出願番号 特願平8-522688
(86) (22)出願日 平成8年(1996)1月26日
(85)翻訳文提出日 平成9年(1997)7月25日
(86)国際出願番号 PCT/FR96/00133
(87)国際公開番号 WO96/22767
(87)国際公開日 平成8年(1996)8月1日
(31)優先権主張番号 95/00946
(32)優先日 1995年1月27日
(33)優先権主張国 フランス (FR)

(71)出願人 ローヌ-ブーラン・シミ
フランス国、エフ-92408・クールブボ
ワ・セデクス、ケ・ポールードメール、25
(72)発明者 コロエリ、ジャン-ピエール
フランス国、エフ-77410・ボルドーパ
ールビルボード、リュ・デ・ブチーブ
レ、18/20
(72)発明者 コンラート、ギヨーム
フランス国、エフ-92290・シャトウネー
マラブリー、アブニユ・ドウ・ラ・ディビ
ジオンールクレール、424
(74)代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 高分子量のポリサッカライド顆粒を基材とした持効性タブレットの形態の医薬組成物

(57)【要約】

直接的圧縮化により製造されたタブレットの形態の徐放
出性医薬組成物であって、少なくとも1種の活性成分お
よび該組成物にその徐放出性効果をもたらすマトリックス
を含有し、ここで該マトリックスが少なくとも部分的
に、予備造粒された人工のまたは天然の起源の高分子量
ポリサッカライドから成る上記医薬組成物。

【特許請求の範囲】

- 直接的タブレット化により製造されたタブレットの形態にある遅放出性医薬組成物であって、該組成物が少なくとも1種の活性成分および該組成物にその遅放出性効果を与えるマトリックスから成り、該マトリックスが少なくとも部分的に、予備造粒された人工の又は天然起源の高分子量ポリサッカライドから成ることを特徴とする上記製薬組成物。
- ポリサッカライドが天然または修飾天然ポリサッカライド、特にガラクトマンナン、グルコマンナン、スクシノグリカン、スクレログルカン、アルギナート、カラゲナン、イナゴマメガム、グーガム、カシアガム、タラガム、デンプン、デンプン誘導体、ペクチン、キトサンおよびそれらの種々の可能な混合物から選ばれる、ことを特徴とする請求の範囲第1項に記載の医薬組成物。
- 顆粒の粒子サイズが $50\text{ }\mu\text{m}$ と $1000\text{ }\mu\text{m}$ の間、好ましくは $100\text{ }\mu\text{m}$ と $350\text{ }\mu\text{m}$ の間にあり、かつそれらの見掛け密度が 0.3 と 0.8 の間、好ましくは 0.35 と 0.7 の間にある、ことを特徴とする請求の範囲第1項または第2項に

記載の医薬組成物。

- マトリックスが希釈剤、凝集剤、滑剤および着色剤から選ばれた少なくとも1種の製薬上許容され得る賦形剤を追加的に含む、ことを特徴とする請求の範囲第1項から第3項のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- マトリックスがラクトースおよびスクロースのようなサッカライド、ステアリン酸、ポリエチレングリコール、リン酸二カルシウム、シリカ、シリコアルミニネート、セルロース誘導体、ゼラチン、ポリビニルピロリドンおよびステアリン酸マグネシウムのような脂肪酸の塩から選ばれた少なくとも1種の製薬上許容され得る賦形剤を追加的に含む、ことを特徴とする請求の範囲第4項に記載の医薬組成物。
- ポリサッカライドがキサンタンガムである、ことを特徴とする請求の範囲第1項から第5項のいずれか一項に記載の製薬組成物。
- 予備造粒されたキサンタンガムが流動床技法により製造される、ことを特

徴とする請求の範囲第6項に記載の医薬組成物。

8. 追加的賦形剤がラクトースおよびリン酸二カルシウムか

ら選ばれる、ことを特徴とする請求の範囲第5項から第7項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

9. ポリサッカライドが、キサンタンガムでありかつマトリックスの10重量%と100重量%の間を形成する、ことを特徴とする請求の範囲第1項から第8項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10. マトリックスが医薬組成物の5~99.999重量%を成す、ことを特徴とする請求の範囲第1項から第9項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

11. ポリサッカライドがマトリックスの他の賦形剤と共に造粒される、ことを特徴とする請求の範囲第1項から第10項のいずれか一項に記載の組成物。

12. 少なくとも1種の活性成分および組成物に遅放出性効果を与えるマトリックスから成る、タブレットの形態にある遅放出性医薬組成物の製造方法において、少なくとも1種の活性成分および、少なくとも部分的に、予備造粒された人工の又は天然起源の高分子量ポリサッカライド好ましくはキサンタンガムから成るマトリックスを含有する組成物の直接的タブレット化を行うことを特徴とする上記方法。

【発明の詳細な説明】

高分子量のポリサッカライド顆粒を基材とした持効性タブレットの形態の医薬組成物

本発明は、持効性 (sustained-release : 遅放出性(delayed-release)とも称する。) タブレット (錠剤) の形態の医薬組成物並びにそれらの製造方法に関する。

本発明は一層特に、タブレットが高分子量のポリサッカライド顆粒を基材としている、一層特にキサンタンガムの顆粒を基材としている上記のタイプの組成物に関する。

上記のタイプの医薬組成物は薬理学的に活性な成分を含有し、そして患者に対して短い間隔での反復服用を要求することなく薬を患者に長期間にわたって投与することが所望されるとき用いられる。

直接的タブレット化は、特に有益である製薬処理操作であり、それは、限られた数の操作および構成成分しか伴わず、従ってその実施においては湿式造粒タブレット化処理操作の場合よりも費用のかからない実施設備を必要とすることからである。しかしながら、すべての医薬組成物がこの経路により得られ得るとは限らない。

高分子量のポリサッカライドである天然または合成の親水性ガムは製薬用賦形剤として公知であるが、しかしそのガムが乾式タブレット化処理操作での持効性組成物において用いられ得るとは限らない。これらのポリサッカライドは、微生物起源のもの (この場合、それらは、適切な微生物により同化され得る炭水化物の発酵により得ることができる。例えば、キサントモナス・カンペストリス (*Xanthomonas campestris*) から得られるキサンタンガム。) であるか、または例えばグアーガム (guar gum) およびイナゴマメガム (carob gum) のような天然起源のものである。

キサンタンガムもまた、製薬分野において使用可能であること、及び特に放出制御形態の製造ために意図されるマトリックスを構成することが公知である賦形剤である。しかしながら、一般に親水性ガムそして特にキサンタンガムは、予備

造粒された状態にて用いられない。

WO-A 87/05212は、キサンタンガムを含めて天然起源のポリサッカライドから形成されたマトリックスからなる持効性タブレットの製造を教示する。

EP-A 234, 670も同様に、マトリックスがタブレッ

トの7.5~28重量%を成す持効性タブレットの製造を教示し、しかして該マトリックスは好ましくは少なくとも75重量%のキサンタンガムを含む。

しかしながら、直接的タブレット化によりタブレットを製造するために、予備造粒されていないキサンタンガムを特に高含有率、即ち一般にタブレットの総重量においておおよそ30重量%の含有率で用いることは、割れ目、不均質性、不良な機械的性質等のような数多くの欠陥を有するタブレットに通じる。

本発明の一つの目的は、高分子量のポリサッカライドを基材とした、特にキサンタンガムを基材とした持効性タブレットであって、直接的にタブレット化することにより困難なく製造され得かつ活性成分の良好な放出性および良好な機械的性質を有する該タブレットを製造することである。

この目的および他の目的は本発明により達成され、しかして本発明は実際、直接的タブレット化により製造される遅放出性タブレットの形態の医薬組成物であって、該タブレットが少なくとも1種の活性成分と該組成物にその遅放出性効果を与えるマトリックスから構成される該医薬組成物に関するものであり、該マトリックスが少なくとも部分的に高分子量の予備造粒され

たポリサッカライドから成ることを特徴とする。

本発明に関して用いられ得る高分子量のポリサッカライドは、人工物でも天然起源でもよい親水性ガムを含む。人工の高分子量のポリサッカライドは、微生物の存在下での炭水化物の発酵により得られる。

天然または修飾天然ポリサッカライドとして、ガラクトマンナン、グルコマンナン、スクシノグリカン、スクレログルカン、アルギナート、カラゲナン、イナゴマメガム、グアーガム、カシアガムおよびタラ(tara)ガム、デンプン、

デンプン誘導体、ペクチン、キトサン、並びにそれらの種々の可能な混合物を用いることが推奨される。単一ポリサッカライドまたはポリサッカライド混合物の予備造粒された形態が用いられ得る。キサンタンガムが、好ましいポリサッカライドである。本発明による修飾ポリサッカライドなる用語は、特に、例えばガムのヒドロキシプロピル誘導体またはカルボキシメチル誘導体のような、それらの化学的誘導体を意味するよう意図されている。

一層特に推奨されるものは、その製造がU.S.-A.3,020,206、U.S.-A.3,391,060およびU.S.-A.4,154,654のような数多くの刊行物に記載されているキサンタ

ンガムである。

本発明によれば、該キサンタンガムのタイプと同じタイプの用途に適合される増粘性およびレオロジーを有する別のタイプのポリサッカライドを用いることも推奨され、しかしてこれらの他のポリサッカライドは、基本ユニットがグルコース、ガラクトースおよびスクシニル基を含有するスクシノグリカンから成る。それらは、欧州特許出願E.P.-A.351,303およびE.P.-A.40,445並びに「カーポハイドレート・リサーチ (Carbohydrate Research), 73 (1979), pp. 159~168, クラレンス・エイ・ヌトン」に記載されている。それらは、アルトロバクター・スタビリス (Arthrobacter stabilis) 特に菌株アルトロバクター・スタビリス (Arthrobacter stabilis) NRRL-B-1973のようなアルトロバクター属に属する微生物、アグロバクテリウム・ツメファシエンス (Agrobacterium tumefaciens)、アグロバクテリウム・ラジオバクター (Agrobacterium radiobacter) もしくはアグロバクテリウム・リゾゲネス (Agrobacterium rhizogenes) のようなアグロバクテリウム属に属する微生物、リゾビウム属に属する微生物特にリゾビウム・メリロチ (Rhizobium meliloti) およびリゾビウム・トリフォリ (Rhizobium trifoli)

1 i) 、アルカリゲネス・ファエカリス (A l c a l i g e n e s f a e c a l i s) 特に変種ミキソゲネス (m y x o g e n e s) のようなアルカリゲネス属に属する微生物、またはシュードモナス属に属する微生物特に菌株シュードモナス種 (P s e u d o m o n a s s p .) N C I B 1 1 2 6 4 および N C I B 1 1 5 9 2 により、炭素源を含む培地の微生物発酵によって得られ得る。これらのスクシノグリカンの中で、欧洲特許出願 E P - A 3 5 1 , 3 0 3 に記載されておりそしてフレンチ・ナショナル・マイクロオーガニズム・カルチャー・コレクション (C N C M) に寄託されている菌株アグロバクテリウム・ツメファシエンス (A g r o b a c t e r i u m t u m e f a c i e n s) I - 7 3 6 により炭素含有源の発酵によって得られるレオザン (R h e o z a n) (登録商標) ガムが特に挙げられ得る。

また本発明に関して用いられ得る市販のポリサッカライドの

挙げられ得る例は、ウェラン (W e l l a n) (登録商標) 、チャムザン (C h a m z a n) (登録商標) 、ゲラン (G e l l a n) (登録商標) 、デキストラン (D e x t r a n) (登録商標) 、プルラン (P u l l u l a n) (登録商標) およびカードラン (C u r d l a n) (登録商標) である。

本発明による医薬組成物中の成分となる予備成形された顆粒は、有利には、ポリサッカライド粉末から、好ましくは、粒子の 9 0 % が $1 0 0 \mu m$ 未満、好ましくは $7 5 \mu m$ 未満のサイズを有するような粒子サイズ分布を有するキサンタンガムから製造される。

平均直径は、有利には、 $3 0 \mu m$ と $6 0 \mu m$ の間にある。用語平均直径は、粒子の 5 0 重量 % がこの直径より小さいかまたは等しい直径を有するような直径を指すと理解される。

ポリサッカライド粉末からまたはポリサッカライド発酵溶液からポリサッカライド顆粒を製造するための数多くの方法が、文献に記載されている。本発明に関して、噴霧乾燥、流動床、押出、回転円盤造粒等のようないずれの造粒方法またはこれらの方法のいずれの組合せも用いることが可能である。

これらの公知の方法の中で、キサンタンガムおよびイナゴマ

メガムの粉末混合物の水溶液を傾斜板または円盤型の造粒機上に噴霧することにより得られるこれらの2種のガムの共造粒化形態の製造方法を記載するU.S.-A 3, 551, 133が挙げられ得る。

GB-A 2, 086, 204は、同じタイプの方法を記載する。

E.P.-A 206, 368によれば、ガムの溶液が、流動床のガム上に噴霧される。

U.S.-A 4, 557, 938は、キサンタンガム、グアーガムまたはイナゴマメガムとデンプンとの混合物から成形される顆粒の流動床製造を記載する。

本発明による好ましい造粒方法は、ポリサッカライド粉末、好ましくはキサンタンガムがガス流の助けでもって流動床に噴霧され、界面活性剤を随意に含有する水が該粉末上に噴霧され、そして顆粒が乾燥により得られる方法である。この種の方法は、F.R.-A 2, 600, 267に詳細に記載されている。好ましい変法によれば、マトリックスの賦形剤のすべてが、タブレット化される前に共造粒される。

本発明の医薬組成物を製造するために、平均粒子サイズが

50 μ mと1000 μ mの間、好ましくは100 μ mと350 μ mの間にありかつ見掛け密度が0.3と0.8の間、好ましくは0.35と0.7の間にある予備成形された顆粒を用いることが推奨される。ポリサッカライドは、マトリックスの唯一の構成成分であり得る。

しかしながら、マトリックスは、追加的に、特にラクトースおよびスクロースのようなサッカライド、ステアリン酸のような脂肪酸、例えばポリエチレングリコール、リン酸二カルシウム、シリカ、シリコアルミネート、セルロース誘導体、ゼラチン、ポリビニルピロリドンおよびステアリン酸マグネシウムのような脂肪酸の塩のような、1種またはそれ以上の製薬上許容され得る賦形剤、一層特に希釈剤、凝集剤、滑剤および着色剤を含み得る。

ポリサッカライド、一層特にキサンタンガムは一般にマトリックスの10重量%と100重量%の間を形成し、しかして他の賦形剤は好ましくはラクトースおよびリン酸二カルシウムから選ばれる。マトリックスは、好ましくは、製薬組成

物の5~99.999重量%を成す。

本発明の一つの特定の具体的態様によれば、マトリックス中

のポリサッカライドの量は、該マトリックスの総重量の少なくとも20%である。

本発明の別の特定の具体的態様によれば、マトリックスの組成物中のポリサッカライドの量は、50重量%以下、好ましくは40重量%以下である。

ラクトースおよび/またはリン酸二カルシウムが、好ましい共賦形剤である。これらの賦形剤は、適切な場合、1種又はそれ以上のポリサッカライドと共に造粒され得る。

この場合、当業者は、ラクトースが特に放出性を促進すること及びリン酸塩は反対の効果を有する傾向があるがしかし更にタブレットの密度を増大させることを可能にするということを知っているので、所望の期間にわたって活性成分の放出を得るためにラクトース/リン酸塩の比率を変えることに困難性を有さないであろう。

本発明によれば、種々の成分の割合は、非常に広範に変えられ得る。かくして、活性成分の放出を非常に大きく調節することそして準即時的放出から24時間またはそれ以上にわたる放出まで変えることが可能である。一般に、毎日の服用量の回数を減らすために遅放出性が望ましいが、しかし速放出性医薬組

成物を製造することは、予備造粒されたポリサッカライドがかかる組成物中に用いられる限り本発明の範囲外でない。

2種の好ましい共賦形剤の上記の効果は、マトリックス中に存在するポリサッカライドの量に左右される、ということも留意される。かくして、この量が少なくとも30%であるとき、ラクトースおよびリン酸二カルシウムの影響はあまり大きくない。

例えば、活性成分の速放出性を有する医薬組成物を得ることが所望されるとき、マトリックスは一層特に、ポリサッカライドに加えて比較的高割合のラクトースを含む。

他方、徐放出性医薬組成物、即ち少なくとも12時間にわたる放出性を有するものを得ることが所望される場合、マトリックスは、ポリサッカライドに加えて比較的大れきな割合のリン酸二カルシウムを含む。

放出性の速度論もまた、活性成分の性質、特に水中におけるその溶解性の程度に左右される。

本発明の医薬組成物中の活性成分の含有率は、高範囲内で変えられ得る。一層特に、それは総組成物の0.001重量%と95重量%の間にあり、しかして残余はマトリックスにより与

えられる。それは、好ましくは、0.01重量%と12重量%の間にある。好ましい具体的態様によれば、それは、有利には、0.1重量%と10重量%の間にある。

本発明は、経口投与のために意図されるあらゆるクラスの医薬に属する活性成分の直接的タブレット化のために用いられ得る。本発明による組成物において用いられる活性成分の中で、非ステロイド系の抗炎症剤および抗リウマチ剤（ケトプロフェン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、フェニルブタゾン、アロプリノール、ナブメトン等）、アヘン系または非アヘン系の鎮痛剤（パラセタモール、フェナセチン、アルピリン等）、鎮咳剤（コデイン、コデチリン、アリメマジン等）、向精神剤（トリミプラミン、アミネプチニン、クロロプロマジンおよびフェノチアジン誘導体、ジアゼパム、ロラゼパム、ニトラゼパム、メプロバメート、ゾピクロン、およびシクロピロロン族からの誘導体等）、ステロイド（ヒドロコルチゾン、コルチゾン、プロゲステロン、テストステロン、プレドニソロン、トリアムシノロン、デキサメタソン、ベタメタソン、パラメタソン、フルオシノロン、ベクロメタソン等）、バルビツール剤（バルビタール、アロバルビタール、フェノバルビタ

ール、ペントバルビタール、アモバルビタール等）、抗微生物剤（ペフロキサシン、スバルフロキサシン、および、テトラサイクリン、シネルギスチン、メトロニダゾル、キノロンのクラスからの誘導体等）、アレルギーの処置用に意図され

た薬、抗喘息剤、ビタミン（ビタミンA、ビタミンE、D群ビタミン、ビタミンK）、鎮痙剤および抗分泌剤（オメプラゾール）、心臓血管用薬剤および大脳用血管拡張剤（キナカイノール、オクスプレノロール、プロパンロール、ニセルゴリン等）、大脳保護剤、肝保護剤、胃腸管の治療剤、避妊薬、ワクチン、ベータ遮断剤およびニトロ誘導体のような抗高血圧剤および心臓保護剤が非制限的に挙げられ得る。

予備成形された顆粒の形態のポリサッカライドの使用により、医薬組成物を成す成分のすべてが、直接的に、即ちエタノールのような有機溶媒またはそれと水との混合物を用いることなく乾式タブレット化され得る。

本発明によれば、賦形剤と活性成分との混合に続くタブレット化操作は、一般に、6～10 kN（タブレット化ローラーにおいて測定される。）の範囲にあり得る力により、好ましくは8～9 kN程度の力により行われる。このタブレット化操作の

前に、好ましくは、0.5～2.5 kNの範囲にあり得る力での前圧縮を行う。

高タブレット化速度が本発明の方法により達成され得、しかもタブレットの品質にいかなる有害効果も伴わない。特に、いかなる割れを引き起こすことなく1時間当たり150,000個より多いタブレットの製造速度を達成することが可能である。

本発明により得られたタブレットは、適切なら、慣用の方法によりフィルムコーティングされ得る、ということが理解される。フィルムコーティング操作は、操作中割れが起こらないことから容易になされる。

本発明により得られたタブレットは、活性成分の放出が調節され得る利点を有するのみならず、良好な機械的性質の利点も有する。特に、摩損度は1%未満である。

予備造粒されたポリサッカライド、好ましくはキサンタンガムから出発する事柄もまた、実施に関して数多くの利点を有する。かくして、それは非常に良好な流動性を示し、しかしてこのことは移送、計量、混合およびタブレット化チャンバーの充填の段階に好都合な効果を有する。更に、完全に制御された粒子サイズ

、および微細粒子の不存在は、分離の現象および微細

粉末に関連する危険を制限することを可能にする。更に、それは格別のタブレット化性を有し、しかしてこのことはタブレットの製造を容易にする。

上記および下記の記載において、別段特記されていなければ、部および百分率は重量による。

本発明は、例示として与えられいて決して制限的でない次の実施例を読解すると一層十分に理解されよう。

実施例 1 ~ 18

タブレットの製造の処理操作：

活性成分 (2 g) (この実施例においてはアブリカリム (A p r i k a l i m)) 並びにマトリックスの種々の成分、即ち予備造粒されたキサンタンガムおよび適切な場合他の賦形剤、即ちリン酸二カルシウムおよびラクトースから成る、700 g の粉末混合物を、ソネコ (S O N E C O) (登録商標) 型の混合機中で前もって混合する。この粉末混合物はまた滑剤 (7 g) 、即ちステアリン酸マグネシウムを含有し、しかして該滑剤は該粉末混合物中に 1 重量% の割合にて存在する。

700 g の粉末混合物から各々 350 mg (1 mg のアブリ

カリムを含有する。) の 2,000 個のタブレットを得ることを可能にするマネスティー (M A N E S T Y) (登録商標) 型の回転機械を用いて、8.5 kN (圧縮ローラーにおいて測定される。) の力でタブレット化を行う。加えて、該粉末は、1.5 kN の力で前圧縮を受ける。

予備造粒されたキサンタンガム (ローヌ・プーラン社により場市されているロジゲル・イージー (R h o d i g e l E a s y) (登録商標)) を用いる。しかしてこの場合その顆粒の 95 重量% は $150 \mu\text{m}$ と $250 \mu\text{m}$ の間の粒子サイズおよび 0.5 g/cm^3 の見掛け密度を有し、またこのガムは特に仏国特許 F R-A 2, 600, 267 に記載されている流動床技法に従って製造される。

実施例 1 ~ 18 のマトリックスは種々の賦形剤含有率を有し、しかしてこれら

の含有率は下記の第1表において照合される。

製造されたタブレットは次のパラメーターについて測定され、しかしてそれらの値は下記の第1表において照合される。

a) タブレットの肉眼的外観および割れ目の形跡：

- : 割れなし
- + : いくらかの割れ
- ++ : 重大な割れ

b) ヘリウム比重瓶でもって測定されるタブレットの密度（15個のタブレットについて行われた測定の平均結果）。

c) ゴニオメーターでもって測定され、そしてタブレットの瞬間水和能を評価することを可能にする、1滴の0.1N-HCl（胃の媒質の典型である。）の濡れ角（度にて）および吸収速度。

d) 40個のタブレットについて測定される、得られたタブレットの重量変動係数（重量v.c.）。

e) 15個のタブレットについて測定され、そしてタブレット化中の割れの指標を成す、得られたタブレットの硬度変動係数（硬度v.c.）。

f) “シンク（sink）”溶解条件（溶解媒質の容量は、無限であるとみなす。）下で、かつ2つの異なるpH値を有する媒質（即ち、pH=1.1で2時間およびその後pH=6.8で8~23時間）中での、活性成分の放出の速度論。活性成分は、HPLCおよびUV検出器により検定される。これらの検定から、アプリカリムの50重量%の放出に要する持続時間のような、時間の関数としての放出プロフィールが評価される。

重量変動係数が低いということが第1表から疑いなく明白で

あり、しかしてこのことは、回転機械で得られたタブレットが均質であることを指摘している。

更に、キサンタンガムの含有率が増大するとき、これはタブレットの瞬間湿潤性を低減し、そして活性成分の放出を制限する。キサンタンガムによる放出性の

制御の高潜在能力は、第1表により明らかに実証されている。かくして、30分の時間で、キサンタンガムの含有率が100%から12%になるとき放出は7.5%から6.5%になる。実施例5および6の具体的な態様は、2つのバッチが同じ組成でもって作られるとき溶解プロフィールの再現性を実証することを可能にする。一般的に言えば、割れの全くない、または非常に低い割れ傾向が観察される。

比較例

100 μm を中心とした粒子サイズを有し、かつ35 μm と50 μm の間の粒子サイズの40%の微粉を含有する予備造粒されていない標準的なキサンタンガム（ローヌ・ブーラン社により場市されているロジゲル（R h o d i g e l）（登録商標））によりキサンタンガム顆粒を置き換えること以外は、実施例10および17の処理操作を精確に繰り返す。粉末混合物は、不良なタブレット化性を示す。

その上、タブレット製造試験は結論が得られなかった。何故なら得られたタブレットは最小の凝集度を有さず、あまりにも大きな割れ現象を示したからである。

第 1 表

照合 実験番号	マトリックスの組成 (賦形剤の相対割合)			濡れ角 (度)	重量 v. c. (%)	硬度 v. c. (%)	割れ	放出された活性成分 の重量%			
	サンタン ガム	ラクトース	リンゴ 二 カルボン 酸					30min	1h	3h	5h
1	12	88	0	0	0.7	4	-	65	78	81	84
2	12	0	88	0	1	9	+	23	35	55	63
3	12	59	29	0	0.6	5	-	85	93	96	98
4	12	29	59	0	0.4	8	-	51	68	82	85
5	24	38	38	50	1.4	17	+	18	25	55	65
6	24	38	38	54	0.9	28	+	22	33	57	65
7	24	25	51	54	0.7	40	+	17	33	47	52
8	24	51	25	52	1.3	10	+	23	34	61	69
9	36	32	32	54	1.1	19	-	16	26	46	60
10	36	64	0	62	1.3	15	+	19	33	57	65
11	36	0	64	40	1.8	7	-	15	24	53	63
12	36	32	32	44	1.4	6	-	17	27	50	64
13	36	32	32	50	1.4	3	-	16	27	50	65
14	52	48	0	68	1.4	4	-	14	22	38	51
15	52	0	48	42	1.7	5	-	16	25	42	54
16	68	0	32	70	1.4	3	-	12	26	41	51
17	68	32	0	76	1.5	5	-	13	21	37	48
18	100	0	0	80	0.8	5	-	7.5	17	25	30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/FR 96/00133
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K9/20		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 360 562 (EDWARD MENDELL CO.) 28 March 1990 see claims 1-25 see page 7; examples 1,2 ---	1,2,4-6, 8-12 3,7
Y	FR,A,2 600 267 (RHONE-POULENC CHIMIE DE BASE) 24 December 1987 cited in the application see claims 1-13 see page 5, line 13 - line 27 ---	3,7
X	WO,A,94 15643 (FMC CORPORATION) 21 July 1994 see claims 1-21 see page 6, line 5 - page 7, line 30 ---	1,2,4,5, 8-12 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
'E' earlier document but published on or after the international filing date		
'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
'Z' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 May 1996		Date of mailing of the international search report 06.06.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentam 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Siatou, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 96/00133

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,93 01803 (EDWARD MENDELL CO. INC.) 4 February 1993 see claims 1,6-8 see page 18, line 12 - line 23 see page 19 - page 20; example 1 see page 21 - page 23; examples 7,9 ---	1-5,8-12
A	EP,A,0 206 368 (SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V.) 30 December 1986 cited in the application see claims 1-10	1-12
A	EP,A,0 234 670 (THE BOOTS COMPANY PLC) 2 September 1987 cited in the application see claims 1-16 see page 12, line 13 - page 13, line 5 ---	1-12
A	WO,A,87 05212 (EURAND ITALIA S.P.A.) 11 September 1987 cited in the application see claims 1-9 see examples 1-3 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/FR 96/00133

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-360562	28-03-90	US-A- 4994276	19-02-91	
		AU-B- 623182	07-05-92	
		AU-B- 4305789	18-04-90	
		DE-T- 68907835	11-11-93	
		ES-T- 2059778	16-11-94	
		JP-B- 6025073	06-04-94	
		JP-T- 4501713	26-03-92	
		WO-A- 9003165	05-04-90	
		US-A- 5128143	07-07-92	
		US-A- 5135757	04-08-92	
		US-A- 5171440	15-12-92	
		US-A- 5169639	08-12-92	
FR-A-2600267	24-12-87	AU-B- 605486	17-01-91	
		AU-B- 7445487	24-12-87	
		CA-A- 1330612	05-07-94	
		DE-A- 3782877	14-01-93	
		EP-A,B 0254603	27-01-88	
		FI-B- 92493	15-08-94	
		JP-B- 6049865	29-06-94	
		JP-A- 63054490	08-03-88	
		SU-A- 1713439	15-02-92	
		US-A- 5003060	26-03-91	
		ZA-A- 8704389	21-12-87	
WO-A-9415643	21-07-94	AU-B- 5745394	15-08-94	
		CA-A- 2152795	21-07-94	
		EP-A- 0676967	18-10-95	
		US-A- 5486364	23-01-96	
WO-A-9301803	04-02-93	US-A- 5169639	08-12-92	
		AU-B- 649163	12-05-94	
		AU-B- 2403392	23-02-93	
		CA-A- 2092287	26-01-93	
		EP-A- 0550737	14-07-93	
		HU-A- 64221	28-12-93	
		JP-B- 7033339	12-04-95	
		JP-T- 6500576	20-01-94	
EP-A-206368	30-12-86	NONE		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 95/00133

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-234670	02-09-87	AU-B-	608288	28-03-91
		AU-B-	6762587	23-07-87
		AU-B-	628754	17-09-92
		AU-B-	7946291	12-09-91
		CA-A-	1313133	26-01-93
		DE-A-	3779933	30-07-92
		ES-T-	2042541	16-12-93
		FI-B-	93608	31-01-95
		FI-C-	93608	10-05-95
		IE-B-	59333	09-02-94
		JP-B-	6069965	07-09-94
		JP-A-	62181227	08-08-87
		KR-B-	9411242	03-12-94
		NO-C-	173317	01-12-93
		US-A-	5415871	16-05-95
-----	-----	-----	-----	-----
WO-A-8705212	11-09-87	AU-B-	603098	08-11-90
		CA-A-	1316108	13-04-93
		DE-A-	3780893	10-09-92
		EP-A,B	0261213	30-03-88
		HK-A-	12395	03-02-95
		JP-T-	63503225	24-11-88
		US-A-	5047248	10-09-91
-----	-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG
, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN,
TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, U
G), AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, C
N, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KG, KP
, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG,
MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, S
G, SI, SK, TJ, TR, TT, UA, US, UZ
, VN

(72)発明者 ドゥリアン, ポール-ジヨエル
フランス国、エフ-92260・フォントーネ
-オーローズ、アブニユ・ポール-ランジ
ユパン、56

(72)発明者 グセ, ガブリエル
フランス国、エフ-92350・ブレシーロバ
ンソン、アレ・ドウ・ラ・ボワシエール、
7

(72)発明者 モジエ, フレデリック
フランス国、エフ-42310・シヤンジー、
“ラ・ブレバンド”（番地なし）